



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationale Klassifikation: C 07 d 93/22

Gesuchsnummer: 13790/65

Anmeldungsdatum: 6. Oktober 1965, 15¼ Uhr

Priorität: Grossbritannien. 6. Oktober 1964 (40734/64)

Patent erteilt: 15. Dezember 1969

Patentschrift veröffentlicht: 30. Januar 1970

v

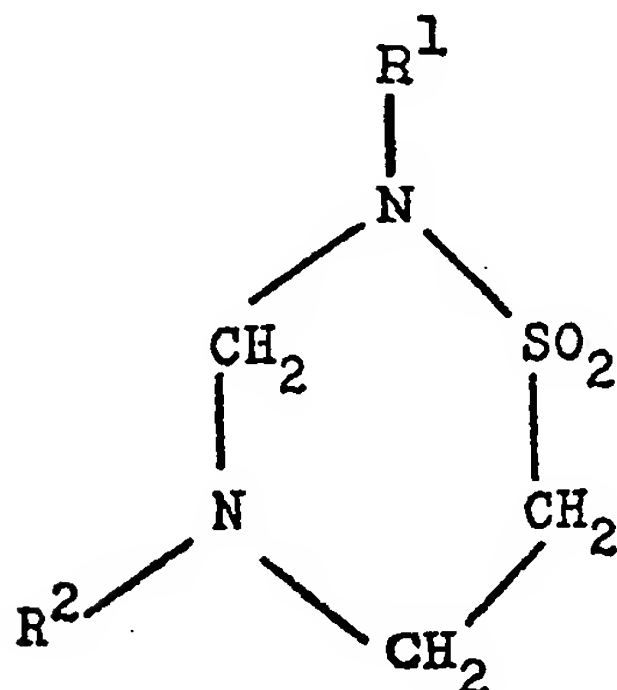
HAUPTPATENT

Ed. Geistlich Söhne AG für chemische Industrie, Wolhusen/Luzern

Verfahren zur Herstellung von Perhydro-1,2,4-thiadiazindioxyden(1,1)

Rolf Wilhelm Pfirrmann, Luzern, ist als Erfinder genannt worden

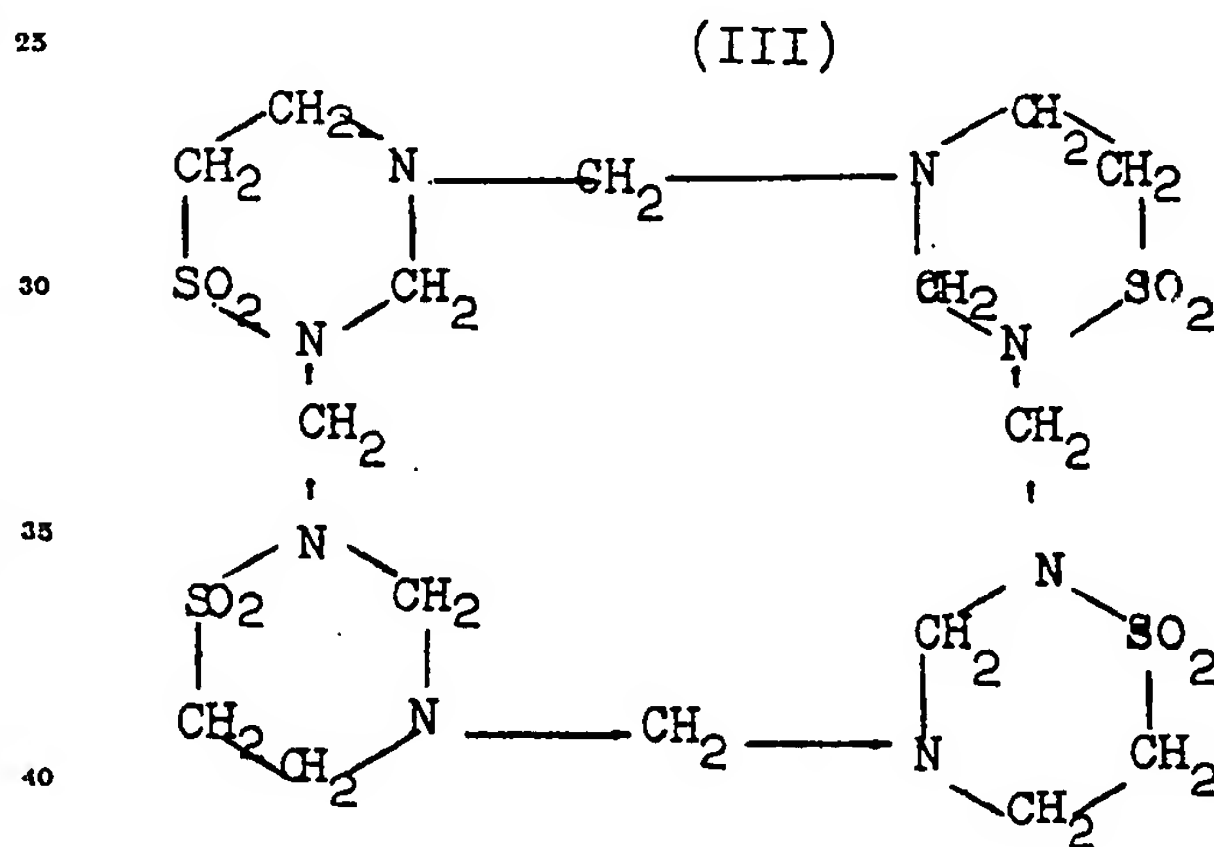
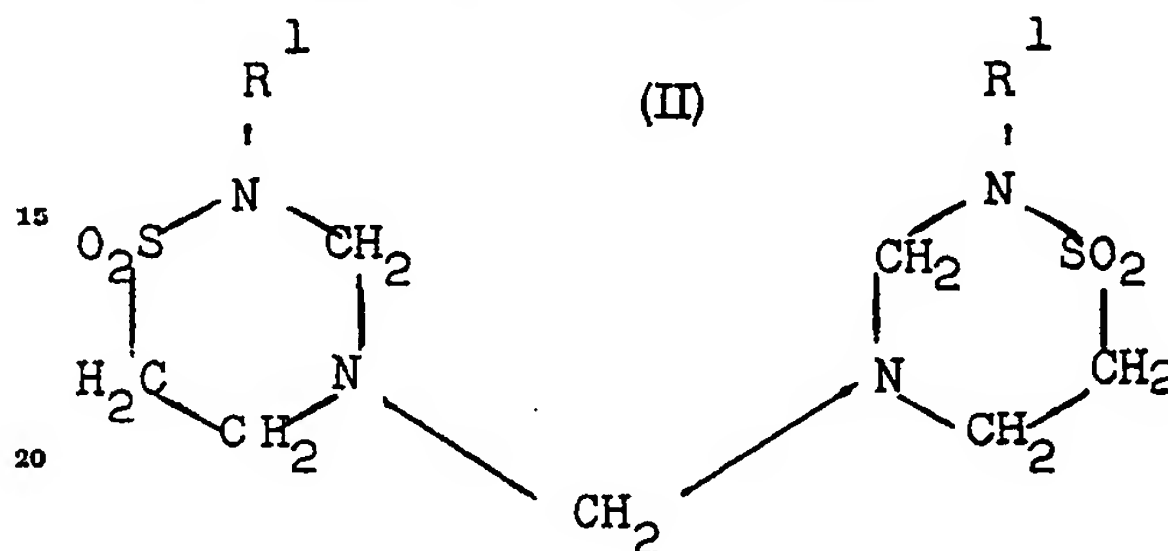
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Perhydro-1,2,4-thiadiazindioxyden-(1,1) der Formel



worin R¹ und R², die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest von 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe oder eine aromatische Gruppe bedeutet, wobei diese Reste substituiert sein können.

Diese Verbindungen und ihre Säureadditionssalze mit physiologisch annehmbaren Säure sind stark wirksam gegen gramnegative und grampositive Bakterien wie auch gegen Pilze. Sie sind auch wirksam gegen Bakterienstämme, welche gegen andere Antibiotica, zum Beispiel Penicillin, resistent sind. Die Toxizität der genannten Verbindungen ist sehr gering, so hat z. B. die in Beispiel 4 beschriebene Verbindung eine LD₅₀ per os bei weissen Mäusen von 2000-2500 mg/kg, sowie eine ausgezeichnete Wirksamkeit gegen *Staphylococcus aureus* haem. 1, *Streptomyces pyog. haem.* 6293, *Enterococci* 3, *S. Paratyphi-B5*, *S. typhi* 6, *B. proteus vulg.* 8, *Pseudomonas aeruginosa* 7, *Shig. sonnei* 12b, *E. coli* 5494, *Aspergillus niger*, *Trichophyton gypseum* u. *Epidermoph. interdigitale*.

In den erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen können R¹ und/oder R² Halogenatome, Hydroxyl-, Amino-, Acylamido-, Carboxy-, veresterte Carboxy-, Alkoxy- oder Nitrogruppen als Substituenten tragen, oder sie können je ein Methylenrest sein, der zum 2- oder 4-Stickstoffatom eines Perhydro-1,2,4-thiadiazindioxyd-(1,1)-ringes gebunden ist, welcher Ring am anderen Stickstoffatom einen weiteren Substituenten R¹ trägt. Das Verfahren kann also dazu dienen, Verbindungen der Formen II oder III herzustellen.



Verbindungen der Formel II werden bevorzugt, da sie physiologisch sehr wirksam sind und eine geringe Toxizität aufweisen.

Weitere Beispiele für die Substituenten R^1 und R^2 sind die Reste Methyl, Äthyl, Chloräthyl, Hydroxyäthyl, Aminoäthyl, Carbethoxymethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, 1-Methylpropyl, t-Butyl, Hexyl, Cyclohexyl, Methyl-cyclohexyl, Benzyl, Phenyl, Chlorphenyl, Methoxy-phenyl, Chlornitrophenyl und Di-methylnitrophenyl.

Besonders brauchbar sind diejenigen Verbindungen der Formel II, in denen R^1 Wasserstoff ist, oder diejenigen der Formel I, in denen R^1 und R^2 Cyclohexyl- oder n-Butylreste sind oder der eine dieser Substituenten ein Phenylrest und der andere ein n-Butylrest ist. Es sind auch diejenigen sehr brauchbar, in denen R^1 und R^2 Wasserstoff oder einen Alkyl- oder Cycloalkylrest oder eine aromatische oder heterocyclische Gruppe darstellen.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der genannten Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein Taurinamid der Formel



mit Formaldehyd oder einem im Verlauf der Reaktion Formaldehyd liefernden Stoff umsetzt.

Die Umsetzung wird zweckmässig in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels durchgeführt. Man verwendet als Lösungsmittel z.B. Wasser, ein substituiertes Amid, einen cyclischen oder acyclischen Äther, einen Alkanol oder einen gegebenenfalls nitrierten oder halogenierten Kohlenwasserstoff.

Besonders brauchbar sind Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Diäthyläther, Benzol, Nitrobenzol, Methanol, Äthanol, Chloroform und Dichloräthan.

Das Formaldehyd wird zweckmässig in wässriger Lösung eingesetzt; verwendet man Paraformaldehyd, so setzt man dieses vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel gelöst zu, gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser.

Die optimalen Reaktionsbedingungen hängen von der Natur des Substituenten R^1 und R^2 ab, man arbeitet im allgemeinen bei Temperaturen von 20 bis 120° C, unter schwach alkalischen Bedingungen, z.B. bei pH 8. Die Alkalinität des Reaktionsgemisches kann mit Natriumbicarbonat auf den gewünschten Wert eingesetzt werden.

Das Mengenverhältnis Formaldehyd zu Taurinamid ist vorzugsweise grösser als 1. Ist einer der Substituenten R^1 oder R^2 Wasserstoff, können sich an den cyclischen NH-Gruppen Methylenbrücken bilden die zwei Thiadiazindioxydringe miteinander verbinden, so dass Verbindungen der Formel II entstehen. Sind hingegen sowohl R^1 wie R^2 Wasserstoff, entstehen Verbindungen der Formel III. Wünscht man Verbindungen der Formel II herzustellen, setzt man die Ausgangsstoffe im Verhältnis Formaldehyd zu Taurinamid von mindestens 3 : 2 an, bei der Herstellung von solchen der Formel III im Mengenverhältnis von mindestens 2 : 1.

Die Umsetzung dauert etwa 20 bis 200 Minuten; im allgemeinen ist sie nach 80 Minuten vollständig.

Man kann Verbindungen der Formel II in solche der Formel I durch katalytische Hydrierung überführen, z. B. mit einem Platinoxidkatalysator unter normalem Wasserstoffdruck.

Das als Ausgangsstoff zu verwendende Taurinamid kann hergestellt werden, indem man Ammoniak oder ein primäres Amin mit Vinylsulfonamid der Formel



umsetzt, oder indem man Taurin mit Phthalsäureanhydrid zum Phthalimido-Derivat umsetzt, das man über das Säurehalogenid in das entsprechende Amid überführt, gefolgt durch Entfernung der Phthalylgruppe.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen lassen sich in ihre Säureadditionssalze überführen, zum Beispiel in die Hydrohalogenide, Sulfate, Phosphate, Nitrate, Acetate, Citrate, Tartrate, Maleate oder Succinate. Diejenigen Verbindungen, in denen R^1 Wasserstoff ist neigen zur Bildung von Betainen, die an sich keine stabilen Säureadditionssalze bilden.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen und ihre Säureadditionssalze können in bekannter Weise in pharmazeutische Präparationen beliebiger Form eingearbeitet werden, deren Anwendung z. B. oral, parenteral, auch erfolgen kann. Verbindungen der Formel II, in denen R^1 Wasserstoff ist, sind besonders wirksam, sie eignen sich daher für topische Verwendung als Puder, Salben, Lösungen, usw.

Beispiel 1

4-n-Butyl-2-phenyl-perhydro-1,2,4-thiadiazindioxyd(1,1)

$C_{15}H_{20}O_2N_2S$ / Molgewicht 268,13, Smp. 58-63° C.

Analyse:

berechnet:	C 58,19%	H 7,51%	N 10,44%
gefunden:	C 58,48%	H 7,28%	N 10,37%

15,0 g n-Butyl-β-amino-äthyl-sulfonyl-anilin werden in 100 ml 96%igem Alkohol gelöst und mit 20 ml 40%igem Formaldehyd unter Rückfluss gekocht. Dann wird Wasser zugegeben, um die Trübung zu beenden. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und die ätherische Lösung getrocknet und abdestilliert.

15 g Öl werden als Rückstand erhalten, der nach Stehen aus Petroläther kristallisiert.

Umkristallisation aus 400 ml Hexan: 8,0 g des gewünschten Produkts als reinweisse Kristalle vom Schmelzpunkt 57 bis 63° C.

Zur Analyse Umkristallisation aus Hexan. Das als Ausgangsmaterial verwendete n-Butyl-amino-äthyl-sulfonyl-anilin kann aus Vinyl-sulfonyl-anilin durch Zugabe von n-Butylamin hergestellt werden.

Beispiel 2

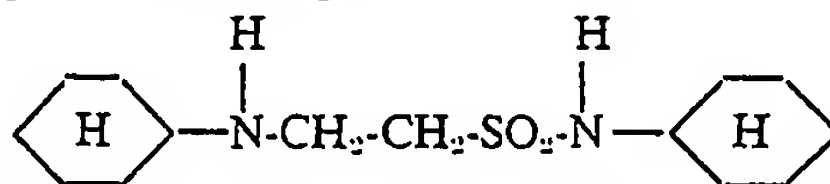
2,4-Dicyclohexyl-perhydro-1,2,4-thiadiazin-dioxyd(1,1)

$C_{15}H_{22}O_2N_2S$ / 300,39, Smp. 100-102° C.

Analyse:

berechnet:	C 59,97%	H 9,40%	N 9,33%
gefunden:	C 59,89%	H 9,32%	N 9,37%

1,1 g der Verbindung



werden in 30 ml H_2O und 40 ml 95%igem Alkohol gelöst. Dazu gibt man 5 ml 40%igen Formaldehyd, stellt

den pH-Wert mit wenig NaHCO_3 auf 8 ein und kocht die Lösung eine halbe Stunde unter Rückfluss.

Die leicht trübe Lösung wird gekühlt und der Niederschlag durch Absaugen filtriert.

800 mg des gewünschten Produkts werden als weisse Kristalle vom Schmelzpunkt $99-101^\circ\text{C}$ erhalten.

Zur Analyse wird aus Alkohol umkristallisiert.

Beispiel 3

2,4-Di-n-butyl-perhydro-1,2,4-thiadiazindioxyd(1,1)

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ / 248,32, Gesammelt bei $140^\circ\text{C}/0,1\text{ mm Hg}$

Analyse:

berechnet:	C 53,20%	H 9,74%	N 11,28%
gefunden:	C 53,20%	H 9,70%	N 11,34%

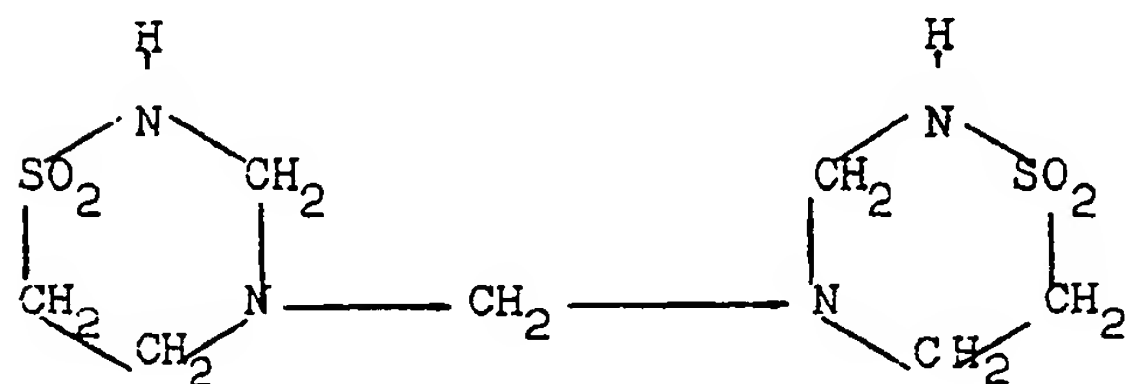
8,0 g n-Butyl- β -amino-äthyl-sulfonyl-butylamin werden 30 Minuten unter Rückfluss mit 10 g 40%igem Formaldehyd in 50 ml Wasser und 0,5 g NaHCO_3 gekocht. Die Lösung wird bei pH 7 veräthert, der Äther mit Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert.

7,7 g des gewünschten Produkts werden als gelbes klares Öl erhalten, das bei hohem Vakuum ($140^\circ\text{C}/0,1\text{ mm Hg}$) gekocht wird. Destilliert bei hohem Vakuum:

1,6 g eines leicht gelblichen Öls (Rückstand des Ausgangsmaterials) Siedepunkt $134^\circ\text{C}/0,4\text{ mm Hg}$.

Zur Analyse gesammelt.

Beispiel 4



$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ / 284,369, Smp. $154-158^\circ\text{C}$

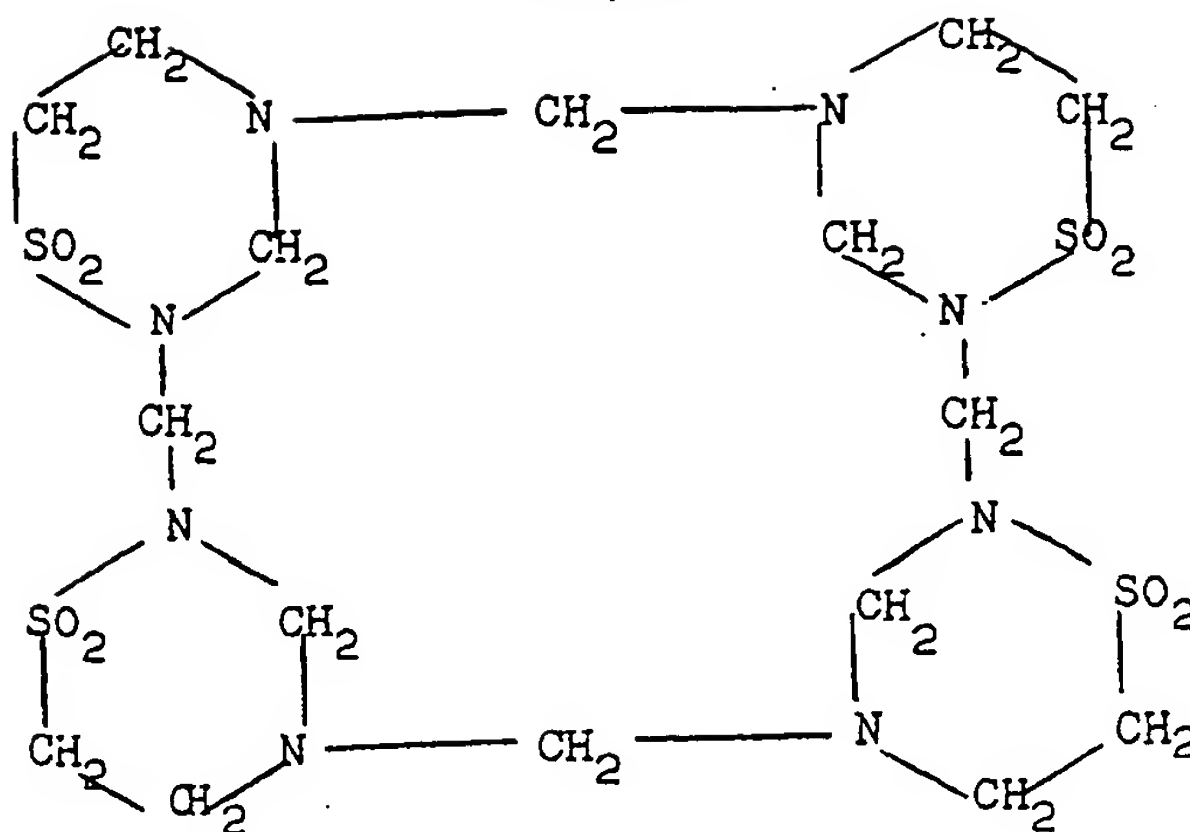
Analyse:

berechnet:	C 29,55%	H 5,67%	N 19,70%
gefunden:	C 29,99%	H 6,31%	N 19,92%

3,2 g Taurinamid-hydrochlorid werden in 20 ml Wasser gelöst und 2 g NaHCO_3 zugesetzt. 2 g 38%iger Formaldehyd werden tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch stehen gelassen. Das Niederschlag wird unter Absaugen filtriert und das Reaktionsgemisch langsam kristallisiert.

Ausbeute: 1,9 g des gewünschten Produkts als weisse Kristalle vom Schmelzpunkt $154-158^\circ\text{C}$.

Beispiel 5



$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$

Molekulargewicht 592,76, Schmelzpunkt $210-215^\circ\text{C}$.

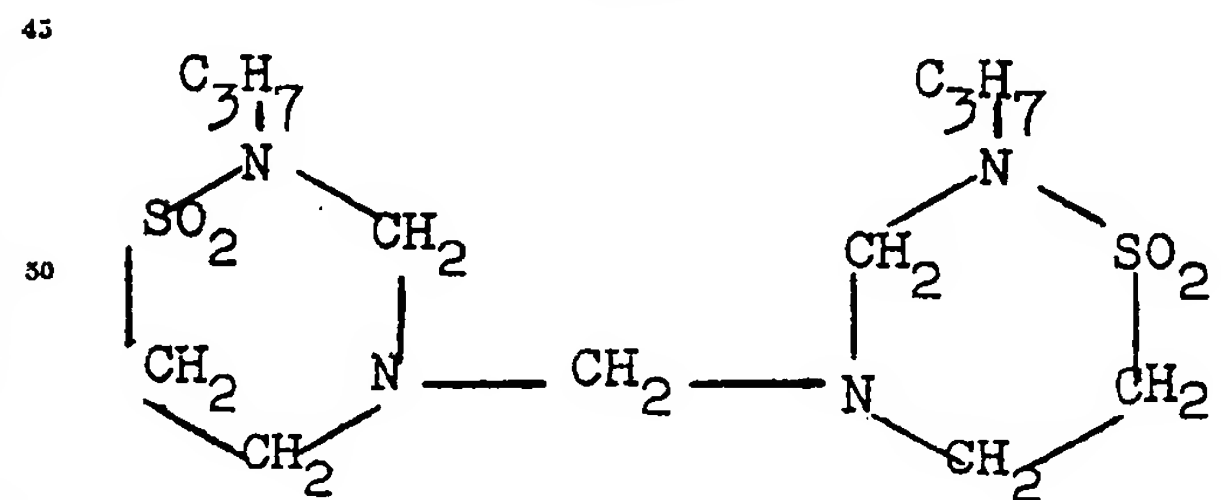
Analyse:

berechnet:	C 32,43%	H 5,44%	N 18,91%
gefunden:	C 32,42%	H 5,89%	N 18,31%

8 g Taurinamid-hydrochlorid werden in 50 ml Wasser gelöst und 7,5 g NaHCO_3 zugesetzt. Dann werden 8,75 g 40%iger Formaldehyd langsam und tropfenweise zu dem Reaktionsgemisch zugegeben und letzteres 48 Stunden stehen gelassen. Der kristalline Niederschlag wird durch Absaugen filtriert. Man erhält 8,7 g, die mit 700 ml Aceton gekocht werden. Die unlöslichen Bestandteile werden abfiltriert und aus einer kleinen Menge Wasser umkristallisiert.

Man findet in der Acetonmutterlauge eine Substanz gemäss Beispiel 4 vom Schmelzpunkt 154 bis 158°C . KMR-Spektroskopie zeigt, dass das Produkt der Beispiele 4 und 5 die asymmetrische Form beigemischt enthalten kann.

Beispiel 6



$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ / 368,531, Smp. $112-115^\circ\text{C}$.

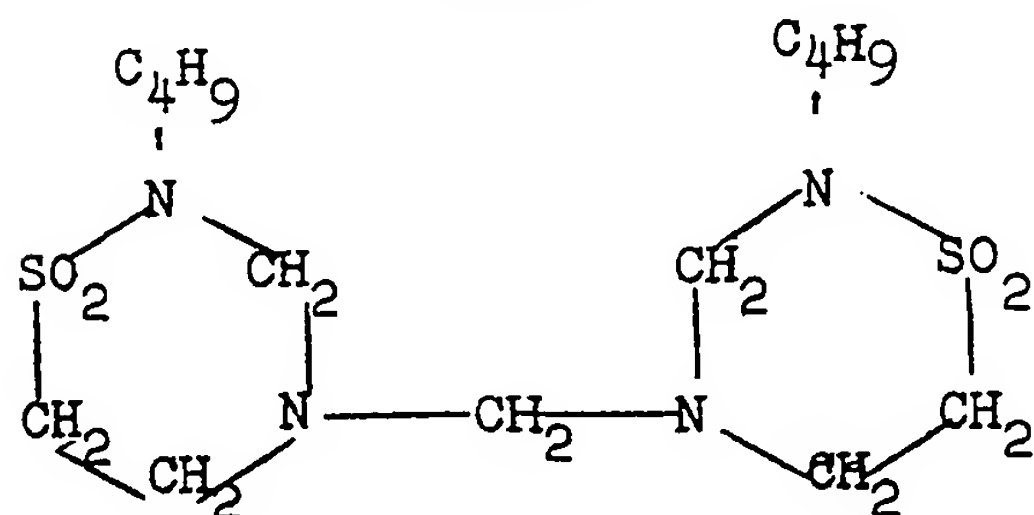
Analyse:

berechnet:	C 42,37%	H 7,66%	N 15,25%
gefunden:	C 42,59%	H 8,39%	N 15,39%

5 g der Verbindung $\text{HCl}\cdot\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-NH-C}_3\text{H}_7$ werden kurz mit 5 ml 38%igem Formaldehyd in 10 ml Wasser erhitzt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit verdünntem Alkali aufgenommen.

Das Reaktionsprodukt schlägt sich nieder und wird aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Ausbeute: 3 g des gewünschten Produkts als kristalline Substanz.

Beispiel 7



$C_{15}H_{32}N_4O_4S_2$ / 396,44, Smp. 103-106° C.

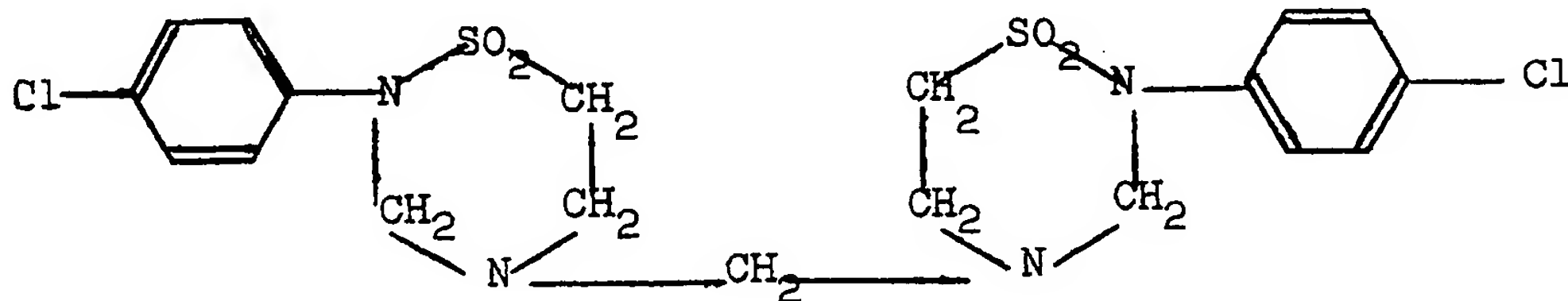
Analyse:

berechnet:	C 45,43%	H 8,14%	N 14,13%
gefunden:	C 45,41%	H 8,15%	N 14,08%

11 g der Verbindung $HCl \cdot H_2N-CH_2-CH_2-SO_2-NH-C_4H_9$ werden in 50 ml Wasser gelöst und mit 5 g $NaHCO_3$ neutralisiert. Dann gibt man 15 ml 38%igen Formaldehyd zu der klaren Lösung, die darauf einige Stunden stehen gelassen wird. Das ausgeschiedene Reaktionsprodukt wird durch Absaugen filtriert und aus absolutem Alkohol umkristallisiert.

Man erhält 5 g des gewünschten Produkts vom Schmelzpunkt 103-106° C.

Beispiel 8



$C_{19}H_{22}O_4N_4S_2Cl_2$ / 502,44, Smp. 195-196° C.

Analyse:

berechnet:	C 45,40%	H 4,41%	N 11,75%
gefunden:	C 45,65%	H 4,58%	N 11,61%

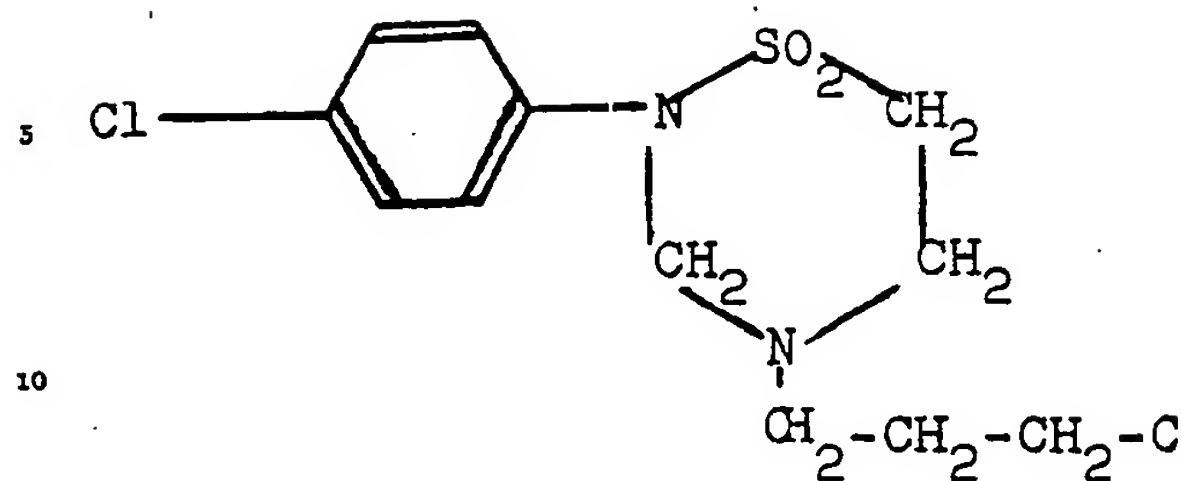
2,34 g der Verbindung



werden in 100 ml heissem Wasser gelöst, 30 Minuten unter Rückfluss zusammen mit 9 ml 40%igem Formaldehyd erhitzt und im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Der in $CHCl_3$ gelöste Rückstand wird über Natriumsulfat getrocknet und nochmals eingedampft. Den Rückstand löst man in 100 ml heissem Wasser, filtriert unter Absaugen und kristallisiert aus Alkohol um. Ausbeute: 2 g des gewünschten Produkts vom Smp. 195-196° C.

Beispiel 9

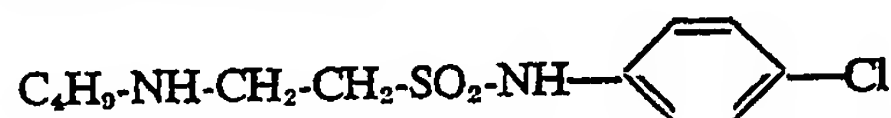


$C_{13}H_{19}N_2O_2S_2Cl$ / 302,819, Smp. 69-70° C.

Analyse:

berechnet:	C 51,56%	H 6,32%	N 9,25%
gefunden:	C 58,86%	H 5,74%	N 9,32%

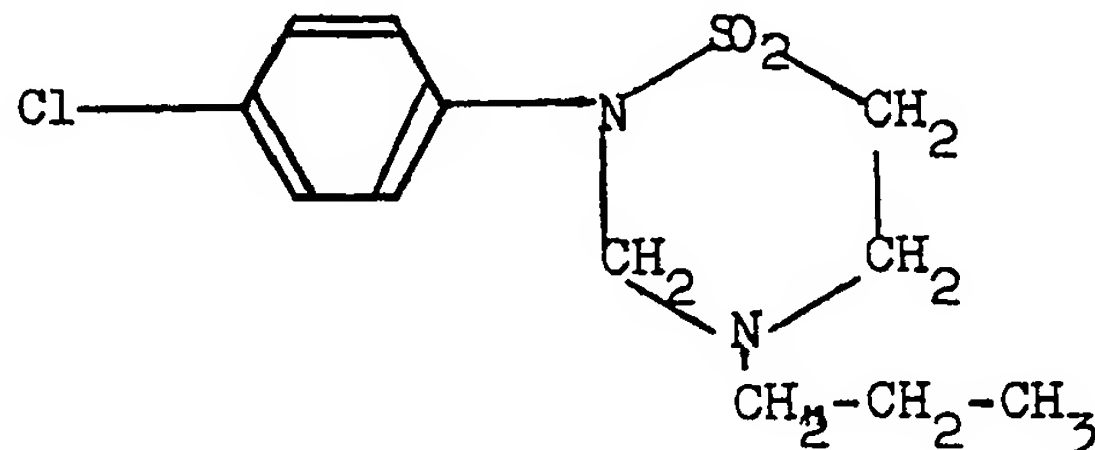
17 g der Verbindung



werden in 100 ml Alkohol gelöst und unter Rückfluss 30 Minuten lang mit 15 ml 30%igem Formaldehyd erhitzt.

Das Gemisch wird zur Trockne eingedampft, zwischen Äther und Wasser verteilt, der Äther über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man aus Alkohol um. Ausbeute: 12 g des gewünschten Produkts vom Schmelzpunkt 69 bis 70° C.

Beispiel 10

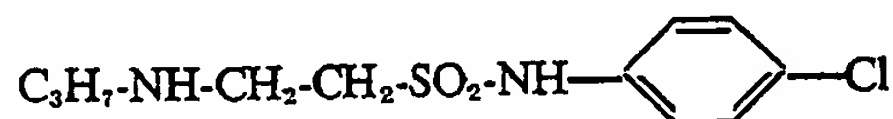


$C_{12}H_{17}O_2N_2S_2Cl$ / 288,813, Smp. 71-72° C.

Analyse:

berechnet:	C 49,90%	H 5,93%	N 9,70%
gefunden:	C 49,83%	H 6,04%	N 9,81%

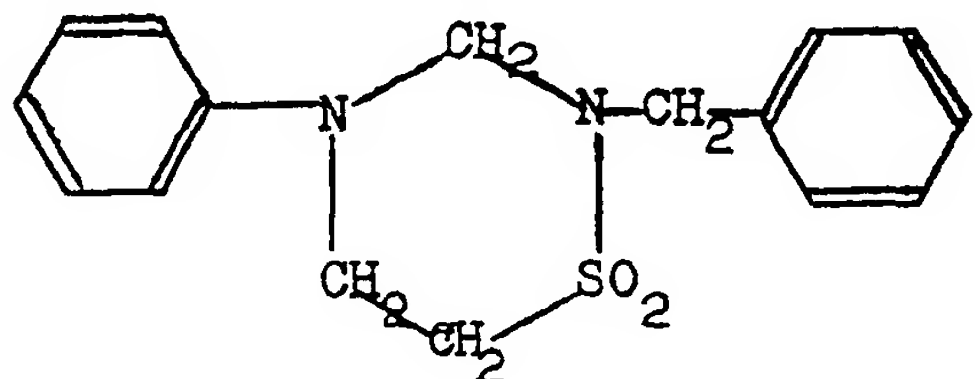
15 g der Verbindung



werden in 100 ml Alkohol gelöst und zusammen mit 13 ml 30%igem Formaldehyd 45 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird zur Trockne eingedampft, zwischen Äther und Wasser verteilt und die ätherische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft.

Der Rückstand wird aus Alkohol kristallisiert und umkristallisiert. Ausbeute: 12 g des gewünschten Produkts vom Schmelzpunkt 71 bis 72° C.

Beispiel 11

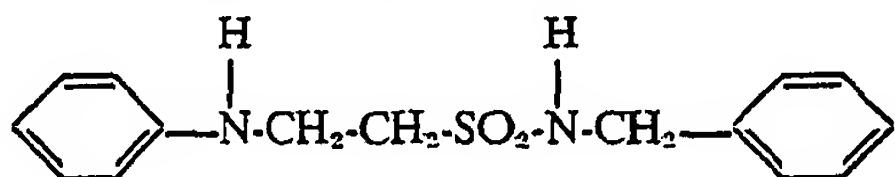


$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ / 302,32, Smp. 103-105° C.

Analyse:

berechnet:	C 63,56%	H 6,00%	N 9,27%
gefunden:	C 63,02%	H 5,80%	N 9,07%

10,0 g der Verbindung

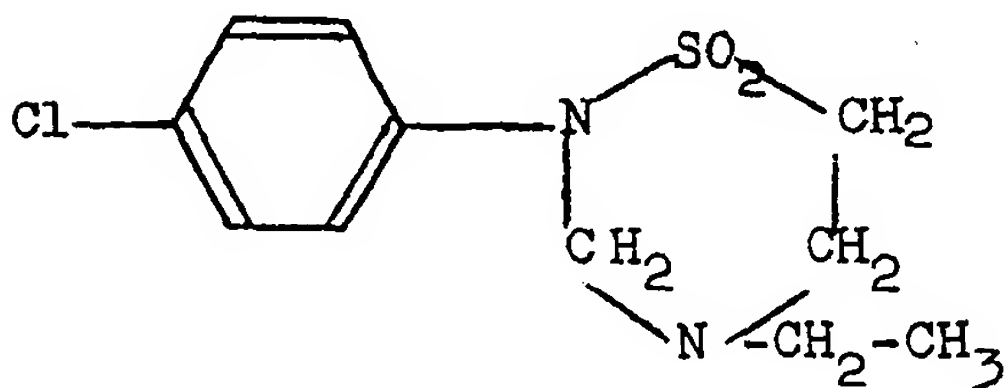


werden in 100 ml 96%igem Alkohol gelöst und drei Stunden unter Rückfluss mit 15 ml 40%igem Formaldehyd gekocht. Man setzt Wasser zu, um die Trübung zu beenden, und dekantiert dann. Das ausgeschiedene Öl wird mit Äther aufgenommen, getrocknet und abdestilliert.

8,4 g eines braunen Öls werden in Alkohol gelöst, gekühlt und unter Absaugen filtriert.

4,0 g des gewünschten Produkts werden als weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 98 bis 103° C erhalten, die zur Analyse aus Alkohol umkristallisiert werden.

Beispiel 12

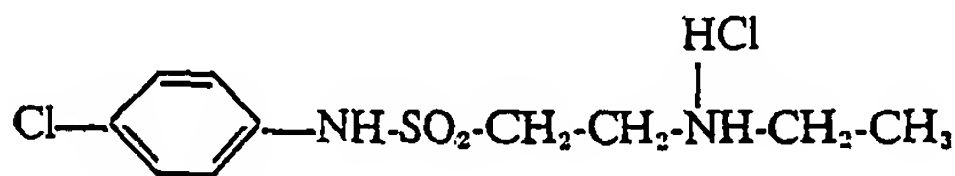


$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ / 274,77, Smp. 72-73° C.

Analyse:

berechnet:	C 48,09%	H 5,50%	N 10,20%
gefunden:	C 48,15%	H 5,54%	N 10,12%

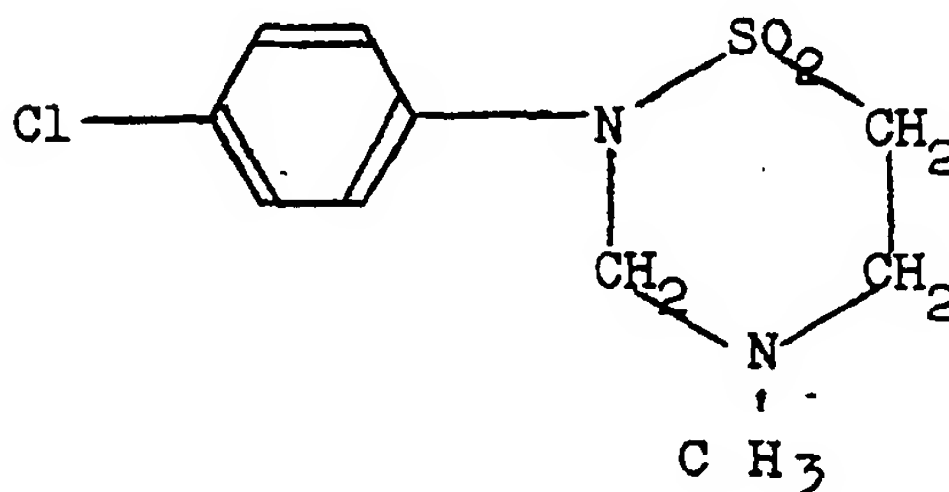
12 g der Verbindung



werden in 100 ml Alkohol gelöst und 1,6 g in ungefähr 5 ml Wasser gelöstes NaOH zugegeben. Darauf gibt man zur Reaktionslösung 10 ml 40%igen Formaldehyd und erhitzt sie 1 1/2 Stunden unter Rückfluss.

Sie wird dann im Vakuum zur Trockne eingedampft und mit CHCl_3 /Wasser aufgenommen. Das Chloroform wird getrocknet und abdestilliert, worauf das Öl langsam kristallisiert. Den Rückstand verreibt man mit Petroläther, filtriert unter Absaugen und kristallisiert aus Alkohol/Petroläther um. Man erhält 7 g des gewünschten Produkts als Kristalle vom Schmelzpunkt 72 bis 73° C.

Beispiel 13

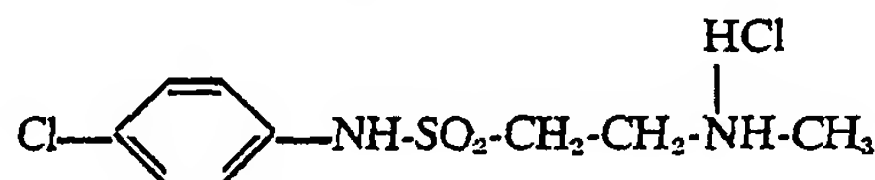


$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$ / 260,741, Schmelzpunkt 92 bis 93° C.

Analyse:

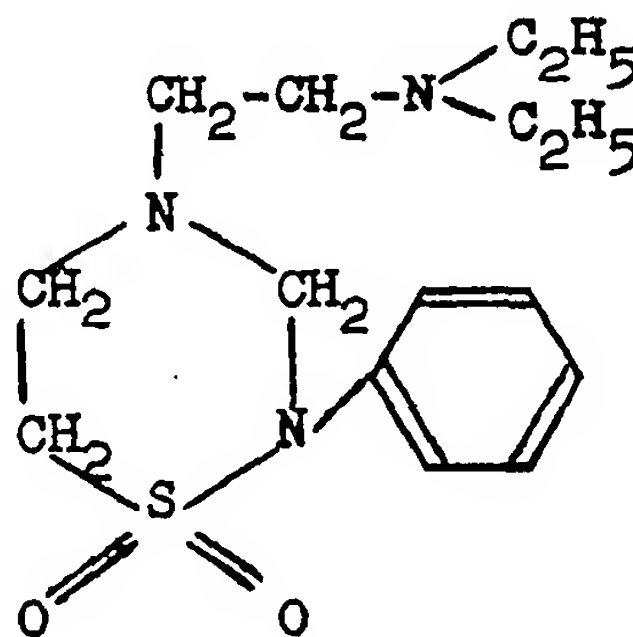
berechnet:	C 46,06%	H 5,02%	N 10,75%
gefunden:	C 46,21%	H 5,03%	N 10,65%

11,4 g der Verbindung



werden in 100 ml Alkohol gelöst und 1,6 g in ungefähr 5 ml Wasser gelöstes NaOH zugegeben. Der Niederschlag wird unter Absaugen filtriert und 10 ml 40%iger Formaldehyd werden zu der klaren Lösung zugesetzt, die eine Stunde unter Rückfluss erhitzt und dann zur Trockne eingedampft wird. Der ölige Rückstand wird mit Chloroform und Wasser aufgenommen, das Chloroform getrocknet, filtriert und abdestilliert. Man erhält 8,5 g Kristalle des gewünschten Produkts, das aus Alkohol/Petroläther umkristallisiert wird.

Beispiel 14

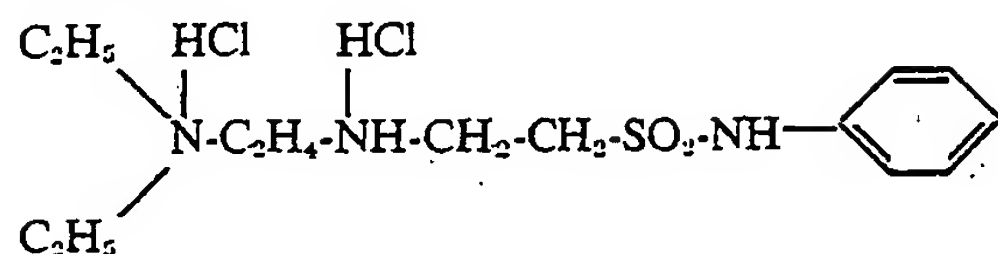


C₁₅H₂₃N₂O₂S / 311,37, Smp. 0,1.

Analyse:

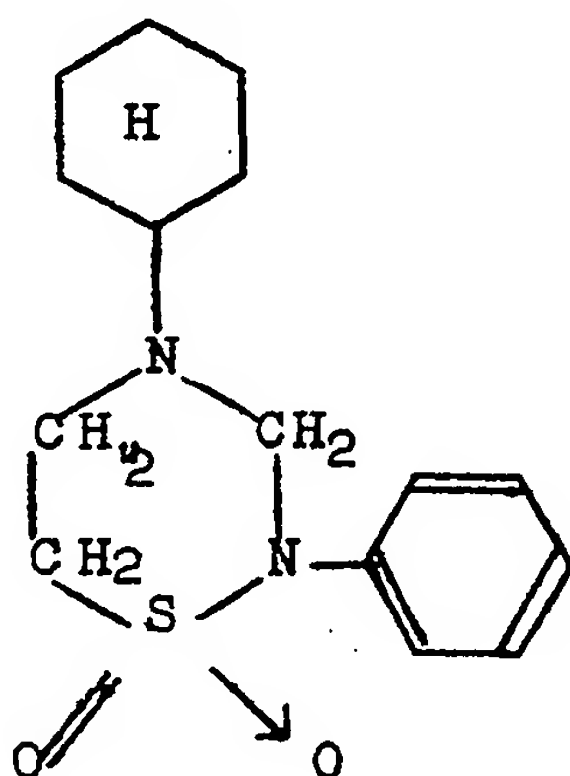
berechnet:	C 57,86%	H 8,09%	N 13,50%
gefunden:	C 57,95%	H 8,06%	N 13,47%

10 g von



werden in 25 ml warmem Wasser gelöst, worauf man zuerst 4,5 g NaHCO₃ und dann 25 ml Alkohol zusetzt. Dann werden 2,2 g (1,1 Mol) 40%iger Formaldehyd zugegeben, die Reaktionslösung eine halbe Stunde unter Rückfluss erhitzt und langsam im Vakuum konzentriert. Das Öl wird mit Äther aufgenommen, über Na₂SO₄ getrocknet und der Äther im Vakuum eingedampft. Man erhält 5,6 g des gewünschten Produkts als farbloses klares Öl.

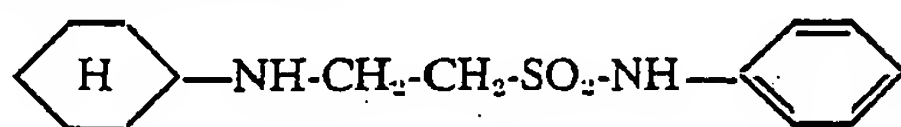
Beispiel 15

C₁₅H₂₃N₂O₂S / 294,34, Smp. 131-133° C.

Analyse:

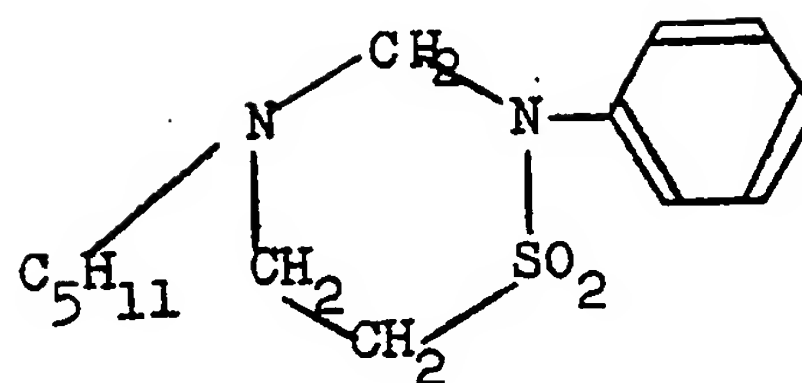
berechnet:	C 61,20%	H 7,53%	N 9,52%
gefunden:	C 60,64%	H 8,03%	N 9,54%

14 g der Verbindung



werden in 50 ml Alkohol gelöst und 15 ml 30%iger Formaldehyd zugesetzt. Man erhitzt die Lösung eine Stunde unter Rühren und unter Rückfluss, gibt 80 ml Wasser zu und erhält ein weisses Produkt. Dieses wird durch Absaugen filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 14 g des gewünschten Produkts als weisses kristallisiertes Produkt vom Schmelzpunkt 131 bis 133° C.

Beispiel 16

C₁₄H₂₂O₂N₂S / 282,39, Smp. 74-76° C.

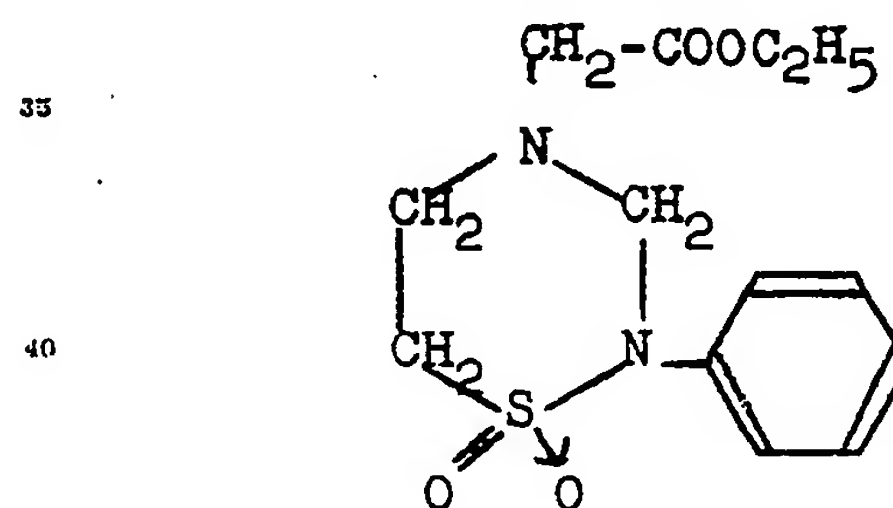
Analyse:

berechnet:	C 59,55%	H 7,85%	N 9,92%
gefunden:	C 59,61%	H 7,80%	N 9,92%

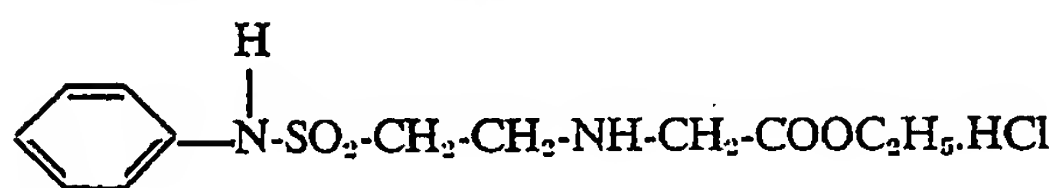
14,5 g N-n-Amyl-β-amino-äthyl-sulfonyl-anilin in 100 ml Alkohol werden mit 20 g 40%igem Formaldehyd zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum konzentriert, der Rückstand mit Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert.

13,6 g Öl werden erhalten, zu denen Hexan zugesetzt wird. Die erhaltenen 9 g Kristalle werden zweimal aus Hexan umkristallisiert. Man erhält 6,2 g des gewünschten Produkts als weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 70-72° C. Zur Analyse kristallisiert man aus Hexan um.

Beispiel 17



21,0 g der Verbindung



werden vollständig in 100 ml Wasser und 100 ml 96%igem Äthanol, die 9 g NaHCO₃ enthalten, gelöst. Daraufhin gibt man 2,0 g 40%igem Formaldehyd zu und lässt die Lösung zwei Tage bei Zimmertemperatur stehen. Die ausgefallenen langen weissen Kristalle werden dann durch Absaugen filtriert und man erhält 8,1 g weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 75 bis 80° C, die zur Analyse aus Äther/Petroläther umkristallisiert werden und 5,7 g weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 77 bis 79° C ergeben.

Analyse:

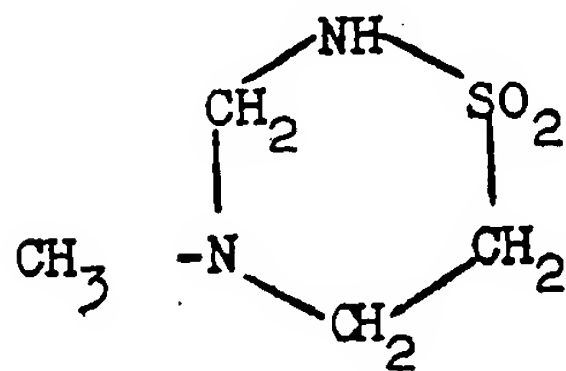
berechnet:	C 52,39%	H 6,09%	N 9,42%
gefunden:	C 52,36%	H 6,09%	N 9,48%

Die Taurinamid-Ausgangsverbindung vom Schmelzpunkt 190 bis 195° C ist eine neue Verbindung, die nach

dem Verfahren von Goldberg (J.C.S. 1945, Seiten 464-467) hergestellt werden kann.

Beispiel 18

a)



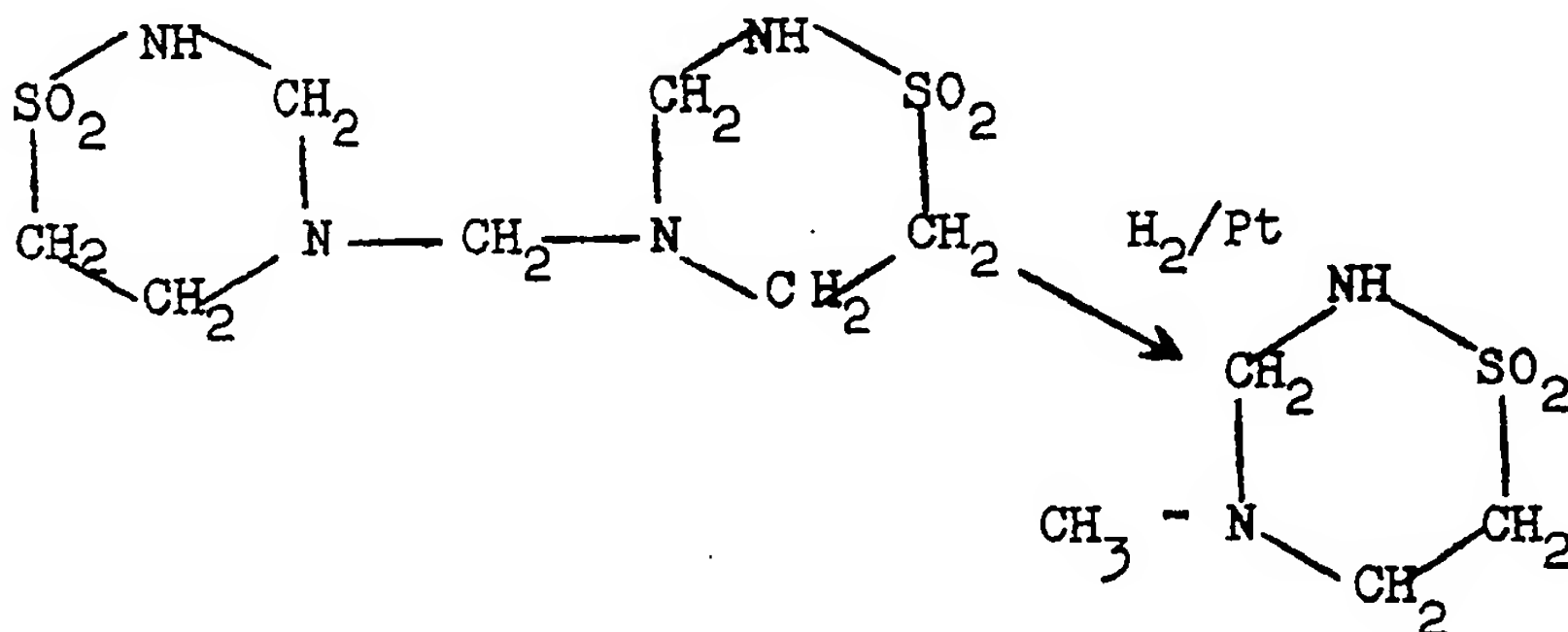
$$\text{Mol} = 150.2$$

5 g Taurinamid hydrochlorid werden in 50 ml wasserfreier Ameisensäure gelöst, 6,1 g 40%iger Formaldehyd zugegeben und die Mischung 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Der Inhalt des Reaktionsgefäßes wird dann zur Trockne eingedampft, wozu man einen rotierenden Verdampfer verwendet, und man erhält ein Öl, das nach Zugabe von Alkohol kristallisiert und 2,4 g weisse Kristalle liefert. Diese werden in wenig Wasser gelöst, mit NaHCO_3 neutralisiert und die Base durch Schütteln mit Methylenchlorid, Entfernung des Lösungsmittels und Trocknen im Vakuum extrahiert. Der Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert und ergibt 0,7 g weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 138,5 bis 139,3° C.

Analyse:

gefunden:	C 32,16%	H 6,85%	N 18,59%
berechnet:	C 31,99%	H 6,71%	N 18,66%

b)



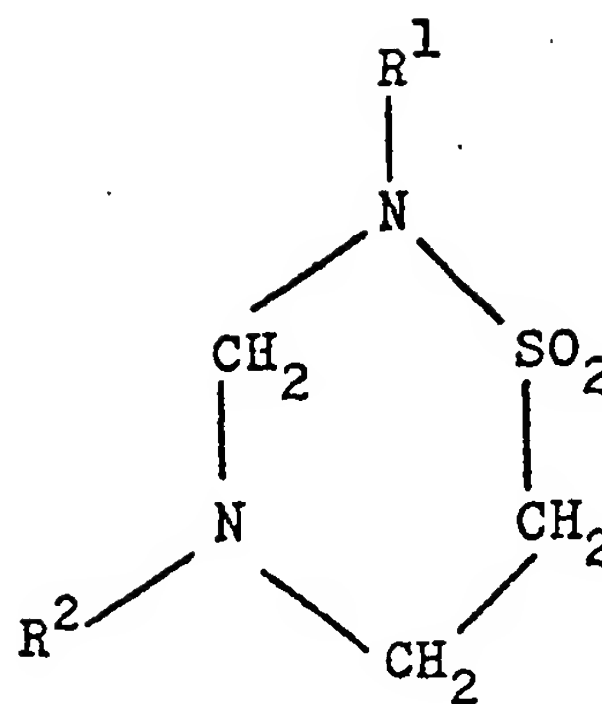
3 g des gereinigten Produkts von Beispiel 4 werden in 150 ml Essigsäure gelöst, eine kleine Menge PtO_2 -Katalysator zugesetzt und die Mischung bei normalem Druck hydriert. Der Katalysator wird durch Filtrieren entfernt und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Den Rückstand extrahiert man einmal mit Äther, dampft ein und kristallisiert den Rückstand aus Alkohol um. Ausbeute: 1,2 g vom Schmelzpunkt 137,5 bis 139° C. Der gemischte Schmelzpunkt mit der Verbindung (a) zeigt keine Erniedrigung.

Die Infrarotspektren, in Methylenchlorid genommen, zeigen keine Unterschiede in der Absorption zwischen 3 und 15 μ .

PATENTANSPRUCH I

Verfahren zur Herstellung von Perhydro-1,2,4-thiadiazindioxyden-(1,1) der Formel

(I)



worin R^1 und R^2 , die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest von 1-8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine aromatische Gruppe bedeuten, wobei diese Reste substituiert sein können, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Taurinamid der Formel



mit Formaldehyd oder einem im Verlauf der Reaktion Formaldehyd liefernden Stoff umsetzt.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 und/oder R^2 Halogenatome, Hydroxyl-, Amino-, Acylamido-, Carboxy-, veresterte Carboxy-, Alkoxy- oder Nitrogruppen als Substituenten tragen.

2. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verfahrensprodukte in ihre Säureadditionssalze überführt.

3. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels durchführt.

4. Verfahren nach Unteranspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel Wasser, ein substituiertes Amid, einen cyclischen oder acyclischen Äther, einen Alkanol oder einen gegebenenfalls nitrierten oder halogenierten Kohlenwasserstoff verwendet.

5. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass man als Formaldehyd liefernden Stoff Paraformaldehyd verwendet.

6. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei einer Temperatur von 20-120° C durchführt.

7. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in schwach alkalischem Medium durchführt.

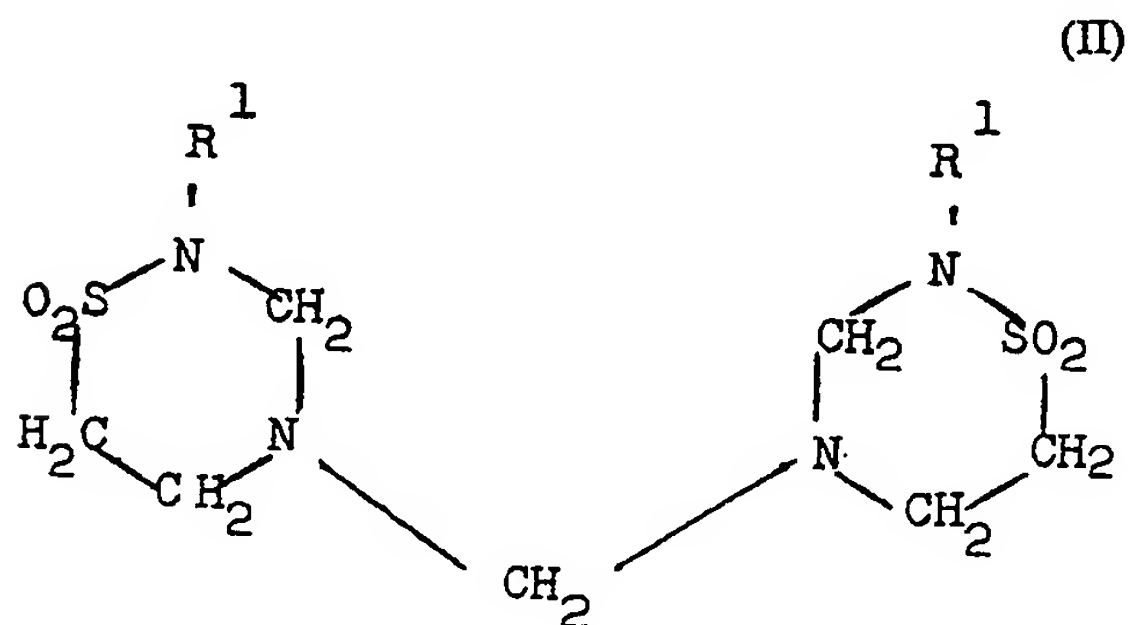
8. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass man das Mengenverhältnis von Formaldehyd zum Taurinamid zu mindestens 1:1 ansetzt.

PATENTANSPRUCH II

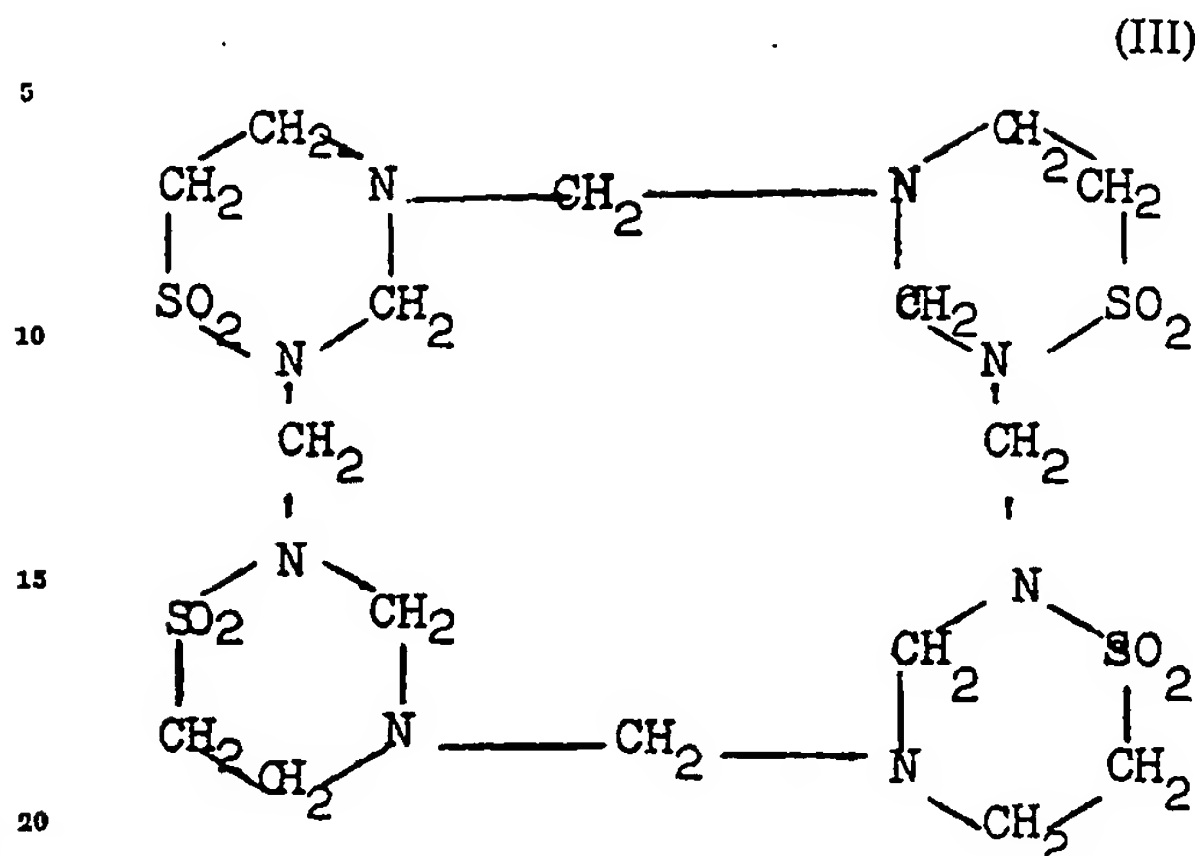
Anwendung des Verfahrens nach Patentanspruch I zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der mindestens einer der Reste R¹ und R² einen Methylengruppe darstellt, der an das 2- oder 4-Stickstoffatom eines weiteren Perhydro-1,2,4-thiadiazindioxyd-(1,1)-ringes gebunden ist, welcher Ring am anderen Stickstoffatom Wasserstoff oder einen weiteren Substituenten R¹ trägt, und in der im übrigen die Reste R₁ und R₂ dasselbe wie im Patentanspruch I bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Taurinamid der Formel IV worin R¹ und R² dasselbe wie im Patentanspruch I bedeuten, wobei aber mindestens einer der Reste R¹ und R² Wasserstoff darstellt, mit Formaldehyd oder einem im Verlauf der Reaktion Formaldehyd liefernden Stoff umsetzt.

UNTERANSPRÜCHE

9. Anwendung nach Patentanspruch II zur Herstellung einer Verbindung der Formel



10. Anwendung nach Patentanspruch II zur Herstellung einer Verbindung der Formel



Ed. Geistlich Söhne AG für chemische Industrie
Vertreter: Brühwiler, Meier & Co., Zürich

Anmerkung des Eidg. Amtes für geistiges Eigentum:

Sollten Teile der Beschreibung mit der im Patentanspruch gegebenen Definition der Erfindung nicht in Einklang stehen, so sei daran erinnert, dass gemäss Art. 51 des Patentgesetzes der Patentanspruch für den sachlichen Geltungsbereich des Patentes massgebend ist.